



SIGNIFICADO DA RESPOSTA MOLECULAR PROFUNDA EM DOENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Artigo de Revisão Bibliográfica

Daniela Catarina Moreira Ferreira

2014/2015

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre Integrado em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Orientador – Doutora Maria Luciana Pinho

Categoria – Assistente Graduada do Serviço de Hematologia do Centro Hospitalar do Porto

Afiliação – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto; Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto

SIGNIFICADO DA RESPOSTA MOLECULAR PROFUNDA
EM DOENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE CRÓNICA

SIGNIFICANCE OF DEEP MOLECULAR RESPONSE
IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Correspondência

Daniela Catarina Moreira Ferreira

+ 351 934 376 266

dan.cat.mferreira@gmail.com

Rua Alto da Mina, n.º 100

Campo-Sobrado 4440-103 Valongo - PORTUGAL

Índice

ÍNDICE DE TABELAS.....	4
ÍNDICE DE FIGURAS.....	4
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	5
RESUMO:.....	6
PALAVRAS-CHAVE:.....	6
ABSTRACT:	7
KEYWORDS:	7
1. INTRODUÇÃO.....	8
2. DIAGNÓSTICO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	10
2.1. Índices de prognóstico.....	11
3. TRATAMENTO DA LMC.....	12
3.1. Evolução do tratamento.....	12
3.2. Resposta ao tratamento	14
4. RESPOSTA MOLECULAR PROFUNDA	15
4.1. Relevância clínica da resposta molecular profunda.....	15
4.1.1. Fatores que influenciam a obtenção de resposta molecular profunda.....	17
4.2. <i>Early switch</i>	18
4.3. Resposta molecular profunda em ensaios clínicos	20
4.4. Resposta molecular completa e remissão livre de tratamento	22
4.4.1. Fatores modificadores da duração da remissão livre de tratamento.....	23
5. CONCLUSÃO	26
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
AGRADECIMENTOS.....	30

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I: Fase acelerada e crise blástica segundo a ELN.....	11
Tabela II: Scores de prognóstico.....	11
Tabela III: Resposta ao tratamento segundo a ELN.....	19
Tabela IV: Estudos prospetivos e retrospectivos acerca da cessação dos TKIs na LMC....	25

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: <i>International Scale</i> - Níveis de resposta citogenética e molecular.....	14
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABL: *Abelson murine leukemia*
BCR: *breakpoint cluster region*
CML: *chronic myeloid leukemia*
DASISION: *DASatinib versus Imatinib Study In treatment Naive CML patients*
DNA: ácido desoxirribonucleico
ELN: *European Leukemia Net*
ENEST-China: *Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials – China*
ENESTnd: *Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials – Newly Diagnosed Patients*
EUTOS: *EUropean Treatment Outcome Study*
IRIS: *International Randomized Study of Interferon vs STI571*
IS: *International Scale*
LMC: leucemia mieloide crónica
Log: logaritmo
mRNA: ácido ribonucleico mensageiro
NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*
P: valor de prova
p190: peso molecular 190 quilodaltons
p210: peso molecular 210 quilodaltons
Ph: cromossoma Filadélfia
RMC: resposta molecular completa
RMM: Resposta molecular *major*
RT-PCR: *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*
STI571: *Sinal Transduction Inhibitor 571* (imatinib)
STIM: STop IMatinib
SWOG: *Southwest Oncology Group*
T315I: substituição de treonina por isoleucina na posição 315
TKIs: inibidores da tirosina quinase
TIDEL-II: *Therapeutic Intensification in De Novo Leukaemia*

RESUMO:

A leucemia mieloide crónica representa 15% das leucemias, e é caracterizada pela presença de uma translocação recíproca entre os cromossomas 9 e 22, que resulta no gene de fusão BCR-ABL. O surgimento dos inibidores da tirosina quinase revolucionou o seu tratamento, permitindo a obtenção de respostas moleculares. A obtenção de uma resposta molecular profunda é, atualmente, um importante marco clínico, com influência no prognóstico. No momento, não existe nenhum inibidor de primeira linha definido, pelo que os vários inibidores podem ser usados tendo em conta o perfil do doente. O atingimento de uma resposta molecular profunda precocemente, apresenta benefícios para o *outcome* do doente, pelo que o *early switch* é recomendado pela *European Leukemia Net* e pela *National Cancer Comprehensive Network*. A remissão livre de tratamento é possível em cerca de 40% dos doentes com leucemia não detectável a nível molecular, sendo que os doentes que sofrem perda de resposta molecular mantêm a sensibilidade à terapêutica anterior. A perda de resposta molecular acontece, normalmente, nos primeiros 6 meses de suspensão da terapêutica. A maioria dos doentes em remissão livre de tratamento continua a apresentar níveis detetáveis de DNA BCR-ABL, quando utilizadas técnicas ultra-sensíveis de *Polymerase Chain Reaction*.

PALAVRAS-CHAVE: leucemia mieloide crónica, resposta molecular profunda, inibidores da tirosina quinase, descontinuação

ABSTRACT:

Chronic myeloid leukemia accounts for 15% of all leukemias, and is characterized by a reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22, resulting in BCR-ABL fusion gene. The emergence of tyrosine kinase inhibitors revolutionized the treatment, allowing the achievement of molecular responses. Obtaining a deep molecular response is currently an important clinical milestone with influence on prognosis. At the moment, there is no first-line treatment inhibitor defined, so that various inhibitors can be used taking into account the patient's profile. The early achievement of a deep molecular response has benefits for the patient's outcome, whereby the early switch is recommended by the European Leukemia Net and the National Comprehensive Cancer Network. The treatment-free remission is possible in about 40% of the patients with undetectable leukemia at molecular level, whereas patients who lost the molecular response, remain sensitive to the prior therapy. Loss of molecular response occurs usually within the first 6 months of discontinuation of therapy. The majority of patients in treatment-free remission still have detectable levels of DNA BCR-ABL, using ultrasensitive Polymerase Chain Reaction technique.

KEYWORDS: chronic myeloid leukemia, deep molecular response, tyrosine kinase inhibitors, discontinuation

1. INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crónica (LMC) representa 15% das leucemias, com uma idade média de diagnóstico de 67 anos, podendo ocorrer em qualquer faixa etária. Esta é caracterizada pela presença do cromossoma Filadélfia (Ph), resultante de uma translocação recíproca entre os cromossomas 9 e 22 – t(9;22). Esta translocação resulta na fusão entre o gene *breakpoint cluster region* (BCR) localizado no cromossoma 22 e o gene *Abelson murine leukemia* (ABL) situado no cromossoma 9. O produto do gene de fusão – BCR-ABL p210 –, trata-se de uma proteína de fusão que desregula a atividade da tirosina quinase, tendo um papel central na fisiopatologia desta doença maligna. Outra proteína de fusão, BCR-ABL p190, é encontrada em cerca de 1% dos doentes com LMC, sendo, habitualmente, encontrada na leucemia linfoblástica aguda com Ph+. [1]

O potencial oncogénico do gene de fusão BCR-ABL foi validado, uma vez que este consegue transformar células progenitoras hematopoiéticas *in vitro* e *in vivo*. Os mecanismos pelos quais a proteína de fusão pode promover a transição de um estado de benignidade para um estado de malignidade ainda não está completamente esclarecido. No entanto, existem três alterações importantes: a proteína ABL torna-se constitutivamente ativa, com uma função de tirosina quinase; a atividade da DNA *binding protein* da ABL fica atenuada; e a ABL liga-se mais fortemente aos microfilamentos de actina do citoesqueleto. Todas estas alterações levam a uma maior proliferação celular, uma alteração da diferenciação celular e um bloqueio da apoptose. [1]

A desregulação da atividade da tirosina quinase é o grande marco da leucemia mieloide crónica. Na última década, surgiu um leque de fármacos com ação de inibir seletivamente a tirosina quinase, que alteraram o paradigma do tratamento da LMC. Por mais de uma década o imatinib foi utilizado como primeira linha, e vários marcadores com correlação forte com o prognóstico foram identificados. A validação das respostas hematológica e citogenética completa, como objetivos terapêuticos, melhorou a abordagem dos doentes com LMC. No entanto, verificou-se que muitos doentes apresentam respostas moleculares, no tratamento com inibidores da tirosina quinase (TKIs). [2]

Colocou-se a questão, se as respostas moleculares têm relevância clínica, tendo um valor prognóstico superior à resposta citogenética completa. Sendo assim, será a resposta molecular profunda o principal objetivo terapêutico na LMC? Quais serão os esquemas terapêuticos mais promissores?

As respostas moleculares profundas abriram portas à remissão livre de tratamento nos doentes com doença molecular indetetável, recentemente avaliada em vários ensaios

clínicos. [2] Deste modo, procura-se identificar quais os doentes que podem beneficiar da descontinuação dos inibidores. Podem os inibidores da tirosina quinase curar alguns doentes com LMC? Deve ser este o objetivo terapêutico final?

2. DIAGNÓSTICO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A LMC tem três diferentes fases, ao longo do curso da doença: a fase crónica, a fase acelerada e a crise blástica. Geralmente, esta leucemia é diagnosticada durante a fase crónica. [1,3]

Normalmente, o diagnóstico é suspeitado perante uma leucocitose, encontrada num exame de rotina. Tipicamente, na fase crónica, os doentes apresentam um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: fadiga, sudorese noturna, astenia e perda ponderal, dor ou desconforto no quadrante superior esquerdo do abdómen e esplenomegalia (um achado clínico característico). Menos comumente, apresentam dor óssea, hemorragias retinianas, priapismo, hepatomegalia, infiltração cutânea ou massa extramedular. [4]

É mandatório realizar um hemograma com esfregaço de sangue periférico, um aspirado de medula óssea com contagem diferencial, um estudo citogenético com cariótipo por banda G e uma contagem dos transcritos de mRNA BCR-ABL por *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). [4]

No hemograma encontra-se, normalmente, um desvio para a esquerda da linha mieloide, com a presença de mielócitos e metamielócitos imaturos, basófilos e eosinófilos. No aspirado da medula óssea verificam-se percentagens de blastos, promielócitos, mielócitos, eosinófilos e basófilos superiores ao normal. Numa minoria dos doentes a fusão BCR-ABL pode estar presente, sem se detetar a t(9;12) nos estudos citogenéticos convencionais. [4]

Os doentes não tratados na fase crónica progredirão, eventualmente, para a fase acelerada, em cerca de 3 a 5 anos. O perfil genético das células malignas demonstrou uma correlação forte entre a expressão de certos genes e a progressão para fase acelerada/crise blástica. Enquanto as deleções do cromossoma 9 não têm importância prognóstica, outras anormalidades como a triossomia 8, o isocromossoma 17, a triossomia 19 e do cromossoma Ph estão associadas a um prognóstico adverso. [3]

Segundo os critérios da *European Leukemia Net* (ELN) – Tabela I – a fase acelerada é definida pelos seguintes critérios: blastos no sangue ou medula óssea entre 15-29% ou blastos mais promielócitos no sangue ou medula óssea >30%, com blastos <30%; basófilos sanguíneos ≥20%; trombocitopenia persistente (<100x10⁹ células/L) não relacionada com a terapêutica; anormalidades cromossómicas clonais nas células Ph+, sob tratamento. [3]

Por sua vez, a crise blástica é definida como: contagem de blastos no sangue periférico ou medula óssea ≥30%; proliferação blástica extramedular, não esplénica. [3]

Definições segundo a *European Leukemia Net* [3]

Fase acelerada	Blastos no sangue ou medula óssea 15-29% ou blastos mais promielócitos no sangue ou medula >30%, com blastos <30%; Basófilos sanguíneos ≥20%; Trombocitopenia persistente (<100x10 ⁹ células/L) não relacionada com a terapêutica; Anormalidades cromossómicas clonais nas células Ph+, sob tratamento
Crise blástica	Contagem de blastos no sangue periférico ou medula óssea ≥30%; Proliferação blástica extramedular, não esplénica

Tabela I – Definições de fase acelerada e crise blástica segundo a ELN [3]

2.1. Índices de prognóstico

Existem três índices de prognóstico utilizados na LMC, sendo que nenhum tem superioridade demonstrada em relação aos restantes: Sokal, Euro e EUTOS – Tabela II. [3]

O *score* de Sokal divide os doentes em zonas de risco baixo, intermédio e alto, utilizando como critérios: idade, esplenomegalia, contagem plaquetária e contagem de blastos no sangue periférico. [3]

O *score* Euro ou *score de Hasford*, divide os doentes da mesma forma que o *score* anterior, utilizando os seguintes critérios: idade ≥50 anos, esplenomegalia, contagem plaquetária (se >1500x10⁹/L), contagem de blastos, basófilos (se >3%) e eosinófilos. O *score* EUTOS, desenvolvido pelo mesmo autor, divide os doentes em apenas duas categorias – baixo e alto risco – com base na esplenomegalia e na contagem de basófilos periféricos. [3]

	Sokal	Euro	EUTOS
Esplenomegalia	0,0345 x (tamanho do baço – 7,51)	0,042 x esplenomegalia	Esplenomegalia x 4
Blastos	0,0887 x (blastos – 2,1)	0,0585 x blastos	---
Idade	0,0116 x (idade – 43,4)	0,666 (se >50 anos)	---
Plaquetas x10⁹/L	0,188x[(plaquetas/700) ² – 0,583]	1,0956 se >1500	---
Basófilos		0,20399 (se >3%)	Basófilos x 7
Eosinófilos	---	(0,0413 x eosinófilos) x 100	---
Alto risco	>1,2	>1480	>87
Risco intermédio	0,8-1,2	781-1480	---
Baixo risco	<0,8	≤780	≤87

Tabela II – Scores de prognóstico [3,4]

3. TRATAMENTO DA LMC

3.1. Evolução do tratamento

Após a descrição inicial da LMC, há mais de 150 anos, houve um escasso progresso no seu tratamento por mais de um século. O busulfan e a terapia com radiação contribuíram para melhorar a qualidade de vida, mas não para prolongar a sobrevivência dos doentes. A hidroxiureia foi a primeira terapêutica que demonstrou aumentar a sobrevida nos doentes com LMC. Seguiu-se o transplante alogénico de células hematopoiéticas e, mais tarde, numa minoria dos doentes, o tratamento com interferão- α recombinante. [5]

Os estudos mais recentes, de doentes com LMC tratados com interferão- α demonstraram uma sobrevida global de 53% aos 10 anos, sendo que os doentes que obtiveram uma resposta citogenética completa, apresentavam uma sobrevida global de 70% aos 10 anos. Em quase todos os doentes foi detetada doença leucémica residual a nível molecular. [5]

O transplante alogénico de células hematopoiéticas é considerado, atualmente, o único tratamento curativo. No entanto, a morbilidade e mortalidade associadas ao procedimento são um problema importante. A mortalidade relacionada com o transplante varia entre 8% e 20% e, em cerca de metade dos doentes ocorre doença enxerto *versus* hospedeiro. A sobrevida global pós transplante é variável, com uma sobrevida média de 50% aos 5 anos, sendo de aproximadamente 88% aos 3 anos, em doentes em fase crónica, no qual o transplante é a primeira opção terapêutica. Os doentes com *score* de Sokal mais baixo e na fase crónica, têm melhores *outcomes* com este tratamento. [3,5]

O tratamento da LMC sofreu uma profunda evolução, num período de tempo relativamente curto, mais recentemente e mais significativamente com os inibidores da tirosina quinase. [3]

Antes da introdução do imatinib, os regimes terapêuticos baseados no interferão- α eram o *gold standard* do tratamento da fase crónica da leucemia mieloide crónica.

O IRIS *trial* – *International Randomized Study of Interferon vs STI571* – que comparou o *outcome* de doentes com LMC tratados com interferão *versus* imatinib, demonstrou que, em 7 anos de *follow-up*, os doentes tratados com imatinib apresentavam maiores taxas de resposta citogenética, com manutenção da resposta hematológica e citogenética completa, baixa taxa de progressão para fase acelerada ou crise blástica e excelentes *outcomes* de sobrevivência – 86% aos 7 anos –, que excederam todas as taxas dos tratamentos anteriores da leucemia mieloide crónica. [6]

Além de verificar a segurança e eficácia do imatinib, o IRIS *trial* demonstrou a necessidade de uma definição quantitativa de resposta molecular, que emergiu com o aparecimento dos inibidores da tirosina quinase. Uma vez que a frequência de resposta citogenética completa é muito alta nos doentes tratados com imatinib (76% após 1 ano de tratamento), tornou-se premente a necessidade de avaliar os níveis de transcritos BCR-ABL, para determinar a presença de doença residual mínima. Cerca de 50% de todos os doentes (70% dos que obtiveram resposta citogenética completa) demonstraram uma redução substancial dos transcritos, com uma resposta molecular com uma redução >3 log da linha de base, que se relacionava positivamente com a sobrevida livre de progressão. Verificou-se que 55% dos doentes, aos 2 anos de tratamento, apresentavam uma resposta molecular *major*. [5]

Foi dado início à era dos inibidores da tirosina quinase, que mudaram o paradigma do tratamento da LMC, tornando-se o seu pilar terapêutico.

Atualmente, existem vários inibidores da tirosina quinase BCR-ABL aprovados para o tratamento da leucemia mieloide crónica: o fármaco de primeira geração – imatinib, e os inibidores de segunda geração – nilotinib, dasatinib, bosutinib e ponatinib. Os primeiros três fármacos estão aprovados como terapêutica de primeira linha: imatinib 400mg por dia; nilotinib 300mg duas vezes por dia; e dasatinib 100mg por dia. [3]

As *guidelines* mais recentes da *European Leukemia Net* (ELN) e da *National Cancer Comprehensive Network* (NCCN) não recomendam nenhum fármaco em particular como primeira linha terapêutica, desde que seja atingida a resposta ótima, definida mais abaixo neste documento. [3]

As mutações pontuais no domínio quinase da BCR-ABL são detetadas em 50% dos doentes com progressão da doença ou falência do tratamento com TKIs. Estas mutações, que não devem ser confundidas com polimorfismos da BCR-ABL, são sugestivas de instabilidade genómica com aumento do risco de progressão. Mais de 80 substituições de aminoácidos foram reconhecidamente associadas à resistência ao imatinib. Existem poucas mutações que conferem resistência ao dasatinib e nilotinib. A mutação T315I confere resistência a todos os TKIs, com a exceção do ponatinib, recentemente desenvolvido. [3]

Hoje em dia, os inibidores são considerados uma terapêutica crónica, que transformou uma doença maligna previamente incurável, numa doença tratável. No entanto, a adesão deficiente a estes fármacos afeta negativamente ou *outcome*. A adesão média varia entre 19% e 100%, em vários artigos. As causas mais comuns de não adesão intencional e não intencional são os efeitos adversos e o esquecimento da toma, respetivamente. [7]

3.2. Resposta ao tratamento

No presente, a eficácia dos tratamentos para a LMC é avaliada pela resposta hematológica, citogenética e molecular.

A **resposta hematológica**, considerada a primeiro patamar de resposta terapêutica, define-se por uma normalização das contagens sanguíneas periféricas, com leucócitos $<10 \times 10^9$ células/L e plaquetas $<450 \times 10^9$ células/L; ausência de células imaturas como mielócitos, promielócitos ou blastos no sangue periférico; e ausência de sinais e sintomas da doença, com desaparecimento da esplenomegalia. [1,3]

A **resposta citogenética** é avaliada por *chromosome banding analysis*, de pelo menos 20 metafases de células da medula óssea. Pode ser dividida em: completa, com 0% metafases com Ph+; parcial, com 1 a 35% de metafases com Ph+; *major*, com 0 a 35% de metafases Ph+, englobando a resposta completa e parcial; ou *minor*, com $>35\%$ de metafases Ph+. Quando se atinge a resposta citogenética completa, o número residual de células Ph+ só pode ser acedido por métodos moleculares quantitativos. (1,3)

A **resposta molecular** é medida por RT-PCR, segundo o *International Scale* (IS) – Figura 1 –, que compreende o rácio entre os transcritos de BCR-ABL e os transcritos de ABL. A resposta molecular *major* (RMM) é definida por uma redução de 3 log dos transcritos BCR-ABL, correspondendo a um nível de transcritos BCR-ABL $<0,01\%$ (IS). Uma resposta molecular completa (RMC) corresponde níveis de mRNA BCR-ABL indetetáveis, num ensaio com uma sensibilidade de pelo menos 4,5 log da linha de base, correspondendo a uma BCR-ABL $<0,0032\%$ (IS). As respostas moleculares com uma redução > 4 log da linha de base são consideradas respostas moleculares profundas – Figura 1. [1,3]

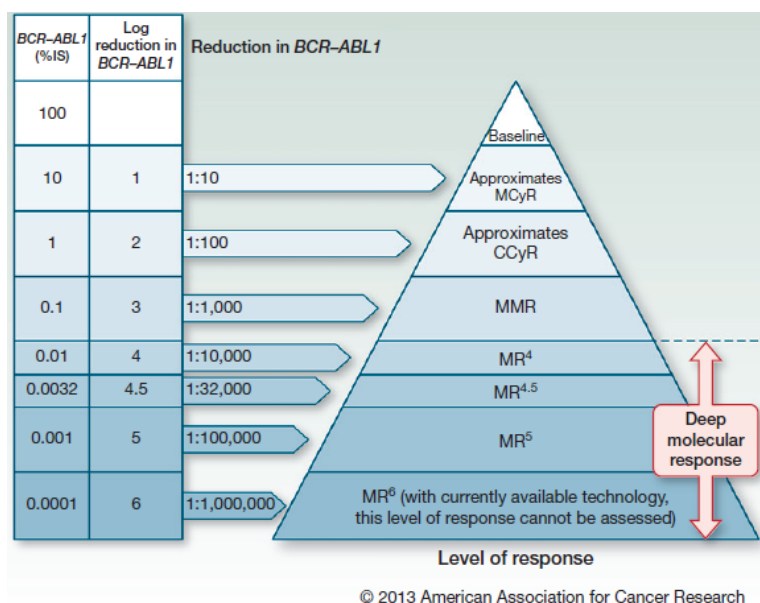


Figura 1 – International Scale - Níveis de resposta citogenética e molecular.
MCyR: resposta citogenética *major*; CCyR: resposta citogenética completa; MR: resposta molecular. Mahon et al. (2014) [2]

4. RESPOSTA MOLECULAR PROFUNDA

A resposta molecular ao tratamento com inibidores da tirosina quinase tem um papel importante na predição do prognóstico em doentes com LMC. [3]

Mais de uma década após o início do uso do imatinib como primeira linha terapêutica, diferentes marcadores relacionados com o prognóstico foram identificados. O progresso da biologia molecular tornou possível ultrapassar a resposta citogenética completa, permitindo a deteção de doença residual. Atualmente, as recomendações para a monitorização envolvem a resposta hematológica, citogenética e molecular. A ELN e a NCCN recomendam a avaliação das respostas citogenética e molecular aos 3, 6 e 12 meses; avaliando a resposta molecular a cada 3 meses, até que seja atingida uma resposta molecular *major*. [2]

Até há pouco tempo, a resposta molecular profunda, para além da RMM foi um assunto inexplorado, devido à inexistência de técnicas uniformizadas. No presente, a resposta molecular profunda é alvo de vários estudos que procuram saber o seu valor prognóstico, o esquema terapêutico mais bem sucedido e a possibilidade de remissão livre de tratamento. [2]

4.1. Relevância clínica da resposta molecular profunda

Existe alguma controvérsia, se a resposta molecular *major* terá benefícios adicionais, em relação à resposta citogenética completa. Isto, porque a carga leucémica na RMM é apenas <1 log, em relação à resposta citogenética completa. No entanto, respostas moleculares mais profundas têm uma maior diferença na carga leucémica em relação à resposta citogenética completa. Vários estudos demonstraram que os doentes com resposta molecular profunda têm menor probabilidade de perder a resposta molecular e melhores *outcomes* clínicos a longo prazo, como a sobrevida global, livre de eventos e livre de progressão. [2]

Uma vez que a sobrevivência livre de progressão ou a morte são raras no tratamento com TKIs, estudos com *follow-up* de longa duração e grandes *cohorts* serão necessários para demonstrar definitivamente o benefício da obtenção de uma resposta molecular *major*. [2]

No estudo de Hughes et al. (2010), os doentes que atingiram resposta molecular *major* nos primeiros 18 meses de tratamento, tiveram remissões mais duradouras, livre de progressão para fase acelerada ou crise blástica (99% nos doentes com RMM *versus*

90% nos doentes sem RMM), com uma sobrevivência livre de eventos de 95% aos 7 anos de *follow-up*. As categorias de resposta molecular aos 3, 6 e 12 meses estavam associadas à sobrevida livre de eventos maneira tempo-dependente, sendo que a obtenção mais rápida de resposta molecular *major* associa-se a um melhor *outcome* a longo prazo. [6]

Recentemente, ensaios clínicos, como o de Etienne et al. (2013), têm vindo a corroborar a superioridade da resposta molecular completa na avaliação do prognóstico, independentemente da resposta molecular *major*, propondo que esta seja o principal objetivo do tratamento da LMC. Neste estudo, que envolveu 180 doentes em tratamento com imatinib na fase crónica da LMC, com um *follow-up* médio de 4,43 anos, verificou-se que os doentes que atingiam uma RMC apresentavam uma maior sobrevida livre de eventos e de falência terapêutica. A sobrevida livre de eventos aos 5 anos dos doentes que atingiram apenas resposta citogenética, RMM ou RMC foram, respetivamente, 27,7%, 79,9% e 98,4%. Cerca de 24% dos doentes atingiram RMC num intervalo de tempo médio de 32,7 meses. [8]

Estes estudos, com doentes tratados com imatinib, fornecem evidências encorajadoras para a obtenção de respostas moleculares profundas como um importante objetivo clínico. Consequentemente, coloca-se a questão, se estas respostas moleculares profundas são preditivas de *outcomes* mais favoráveis no tratamento com inibidores de segunda geração, também.

Nos últimos resultados do estudo *Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials – Newly Diagnosed Patients* (ENESTnd) a ausência de resposta molecular precoce estava associada a menor taxa de obtenção de resposta molecular profunda, maior risco de progressão e menor sobrevida global. [9]

No estudo de Marin et al. (2012), foram analisados 142 doentes com LMC tratados com dasatinib, como terapêutica de primeira linha, com o objetivo de identificar os doentes que responderão pior a este tratamento. Os autores concluíram que o nível de transcritos aos 3 meses ($\text{BCR-ABL} < 10\%$) após o início do tratamento é preditivo do *outcome*, permitindo identificar cerca de 10% dos doentes tratados que têm menor probabilidade de obter resposta citogenética completa e respostas moleculares profundas. [10]

Deste modo, têm-se demonstrado que, apesar da resposta citogenética completa ser um importante marco clínico no prognóstico dos doentes com LMC tratados com inibidores da tirosina quinase, a resposta molecular profunda tem um valor preditivo superior e correlaciona-se melhor com o *outcome*. Quando atingida precocemente, a

resposta molecular com BCR-ABL<10%, o *outcome* é mais favorável, com maior sobrevida global e livre de progressão.

4.1.1. Fatores que influenciam a obtenção de resposta molecular profunda

Uma vez demonstrada a importância clínica e o valor preditivo de atingir valores de transcritos BCR-ABL<10% aos 3 ou 6 meses de tratamento com inibidores da tirosina quinase de primeira e segunda gerações, iniciou-se uma busca para identificar os doentes com maior ou menor probabilidade de obter uma resposta molecular profunda.

O **atingimento precoce** de uma resposta citogenética completa e de resposta molecular *major* são fatores que predizem, de forma consistente em vários estudos, a obtenção de resposta molecular completa. No entanto, existem outros fatores que têm vindo a ser associados a este *outcome*, como o sexo, o *score* de Sokal, a adesão ao tratamento e a intensidade da dose.

No estudo de Branford et al. (2013), os fatores que demonstraram associação estatisticamente significativa, $P<0,001$, com a RMC estável (por mais de 24 meses), foram o sexo do doente e o valor de BCR-ABL aos 3 meses de tratamento com imatinib. Indivíduos do **sexo feminino** e com **BCR-ABL<10% aos 3 meses**, tiveram uma incidência superior de RMC estável. Por outro lado, os doentes que apresentavam resposta molecular *major* antes dos 18 meses tiveram maior incidência de RMC estável. Estes doentes com BCR-ABL estável, indetetável, durante 24 meses são elegíveis para a descontinuação do tratamento com imatinib. [11]

No ensaio clínico de Etienne et al. (2013), os fatores com associação estatisticamente significativa com o atingimento de RMC foram a ausência de esplenomegalia, o atingimento de resposta citogenética completa nos primeiros 12 meses e o atingimento de RMM nos 12 meses subsequentes ao atingimento da resposta citogenética, com um $P<0,001$. [8]

No estudo ENESTnd verificou-se que um alto **score de Sokal** estava associado a falência da obtenção de resposta molecular precoce no grupo tratado com imatinib, mas não no grupo tratado com nilotinib. Neste último grupo, a interrupção do tratamento e a diminuição da dose foram os fatores associados à falência. [9]

4.2. *Early switch*

A resposta aos TKIs é o fator de prognóstico mais importante. Com base nos vários estudos publicados, demonstrando uma superioridade prognóstica de uma resposta molecular mais profunda e mais precoce, surgiram nos últimos anos, novas recomendações para a abordagem da LMC, da ELN e da NCCN, visando a obtenção mais rápida da resposta molecular, com vista a suspensão da terapêutica. [1,3]

Deste modo, surgiu uma outra abordagem terapêutica, que parece apresentar maior taxa de respostas moleculares profundas, com menor toxicidade e melhor relação custo benefício – o *early switch* – ou seja, a escalada da terapêutica com inibidores da tirosina quinase.

Segundo a ELN e a NCCN, o *early switch* deve ser realizado quando não se atinge uma resposta ótima com o tratamento com TKI de primeira linha, de modo a obter uma resposta molecular mais profunda e mais precoce. Tal, exige monitorizações frequentes da resposta ao tratamento, com o objetivo de identificar precocemente uma resposta subótima. [1,3]

Segundo a *European Leukemia Net* – Tabela III –, é considerada uma resposta ótima ao tratamento com TKI de primeira linha quando: aos 3 meses obtém-se BCR-ABL \leq 10% e/ou Ph+ \leq 35%; aos 6 meses BCR-ABL \leq 1% e/ou Ph+ 0%; aos 12 meses, BCR-ABL \leq 0,1%. É considerada falência terapêutica quando: aos 3 meses não se obtém resposta hematológica completa e/ou Ph+>95%; aos 6 meses, BCR-ABL>1% e/ou Ph+>35%; aos 12 meses, BCR-ABL>1% e/ou Ph+>0; ou perda da resposta hematológica completa, citogenética ou molecular obtidas em qualquer altura. Os valores intermédios consideram-se uma zona de aviso, que requer monitorização mais frequente do doente. [3]

Segundo a ELN e a NCCN, se o primeiro fármaco utilizado é o imatinib, pode-se alterar para qualquer um dos fármacos de segunda geração, em caso de falência na resposta. No entanto, quando o fármaco que falha é de segunda geração, deve ser trocado por um do mesmo grupo, estando excluído o imatinib. [1,3]

Recentemente, foi publicado o estudo TIDEL-II – *Therapeutic Intensification in De Novo Leukaemia*, conduzido por Yeung et al. (2015), avaliando o *early switch* de imatinib para nilotinib. Trata-se de dois *cohorts* iguais e sequenciais, nos quais todos os doentes são tratados com imatinib como primeira linha terapêutica. Em caso de falência em atingir os objetivos considerados como uma resposta ótima segundo a ELN, a terapêutica foi alterada. Nos doentes do cohort-1, aumentou-se a dose de imatinib (de 600mg para 800mg) e avaliou-se a resposta após 3 meses. Em caso de manutenção da falência em

atingir os objetivos, suspendeu-se o imatinib, iniciando-se o nilotinib. No cohort-2 os doentes que não atingiram os critérios da ELN, iniciaram diretamente nilotinib. No global, houve uma obtenção de resposta molecular *major* em 64% dos doentes, aos 12 meses de tratamento e 73% aos 24 meses. A taxa de resposta molecular completa aos 24 meses, a sobrevida global e a sobrevida livre de transformação foram de 34%, 96% e 95%, respetivamente. [12]

	Ótima	Aviso	Falência
Linha base	Não aplicável	Alto risco ou anormalidades cromossómicas clonais <i>major</i> Ph+	Não aplicável
3 meses	BCR-ABL≤10% e/ou Ph+ ≤ 35%	BCR-ABL>10% e/ou Ph+ 36-95%	Sem resposta hematológica completa e/ou Ph+>95%
6 meses	BCR-ABL≤1% e/ou Ph+ 0%	BCR-ABL1-10% e/ou Ph+ 1-35%	BCR-ABL>1% e/ou Ph+>35%
12 meses	BCR-ABL≤0,1%	BCR-ABL>0,1-1%	BCR-ABL>1% e/ou Ph+>0
>12 meses ou em qualquer altura	BCR-ABL≤0,1%	Anormalidades cromossómicas clonais com Ph- (deleção do cromossoma 7)	Perda da resposta hematológica completa, citogenética ou molecular obtidas em qualquer altura

Tabela III – Resposta ao tratamento segundo a ELN [3]

Embora o imatinib seja uma opção terapêutica efetiva para muitos doentes, é reconhecido que alguns necessitam de inibidores mais potentes. O tratamento com *early switch* é uma abordagem terapêutica efetiva, com maiores taxas de resposta molecular profunda e menor toxicidade dos inibidores de segunda geração. [1,3,12]

No estudo TIDEL-II, os doentes iniciaram imatinib, sendo que a maioria obteve resposta molecular precoce e resposta molecular *major*, em tratamento a longo termo. Esta estratégia permite identificar os doentes menos sensíveis e intolerantes a este tratamento, permitindo alterar o fármaco utilizado de uma maneira tempo-dependente, para minimizar a falência terapêutica. Dada a crescente disponibilidade do genérico do imatinib, trata-se de uma estratégia particularmente atrativa para diminuir os custos relacionados com o tratamento. [12]

4.3. Resposta molecular profunda em ensaios clínicos

A resposta molecular profunda tem sido avaliada em ensaios clínicos de inibidores da tirosina quinase, utilizados em doentes na fase crónica da LMC.

Têm-se vindo a explorar esquemas terapêuticos com imatinib e/ou TKIs de segunda geração, comparando a probabilidade de atingir mais rapidamente a resposta molecular completa.

Embora alguns estudos tenham demonstrado que o imatinib pode produzir respostas moleculares profundas, os inibidores de segunda geração, nilotinib e dasatinib, têm demonstrado taxas mais altas de obtenção de RMM e RMC, em intervalos de tempo mais curtos.

O estudo de Branford et al. (2013) avaliou 423 doentes em tratamento com imatinib, com o objetivo de verificar o atingimento de RMM e RMC. Verificou-se que poucos doentes obtiveram RMC nos primeiros anos de tratamento com imatinib: 4,5% aos 12 meses e 12% aos 24 meses. A incidência cumulativa de RMC após 8 anos de *follow-up* foi de 51,7%, com intervalo de confiança de 95%. Nenhum indivíduo obteve RMC antes de completar 30 meses de tratamento com imatinib e apenas 36,5% dos doentes a mantiveram por pelo menos 2 anos. [11]

O aumento da dose do imatinib não demonstrou ser uma solução adequada para aumentar as taxas de resposta molecular profunda, pois leva a um aumento dos efeitos adversos e complicações relacionadas com o fármaco.

No ensaio clínico randomizado de fase 2 - SWOG, realizado por Deininger et al. (2014) foi comparado o *outcome* de doentes tratados com 400mg de imatinib por dia *versus* 800mg de imatinib por dia. O grupo tratado com dose elevada demonstrou respostas moleculares mais profundas, maior taxa de resposta citogenética completa e igual percentagem de resposta hematológica completa. No entanto, a toxicidade de grau 3-4 foi mais comum neste grupo, principalmente no que respeita aos efeitos adversos hematológicos. [13]

Vários estudos investigaram a combinação de imatinib com interferão- α recombinante. Simonsson et al. (2011) e Palandri et al. (2010), compararam a obtenção de resposta molecular *major* e resposta citogenética completa entre doentes tratados com imatinib ou imatinib combinado com interferão- α pegilado. Aos 12 meses de *follow-up*, ambos demonstraram uma superioridade do esquema de imatinib combinado com interferão no atingimento das respostas citogenética completa e molecular *major*. (14,15)] No entanto, após 1 ano de tratamento esta diferença significativa perdia-se para a

resposta citogenética completa aos 12 meses e para a resposta molecular aos 24 meses. [15]

Estudos recentes demonstram que a resposta ao dasatinib e nilotinib é mais promissora. De forma consistente, os diversos estudos realizados sugerem que os inibidores de segunda geração, nilotinib e dasatinib, apresentam maiores taxas de obtenção de resposta molecular *major*, de forma mais rápida.

Foram actualizados os resultados do estudo ENESTnd, após 4 anos de *follow-up*, publicados por Hughes et al. (2014). Este estudo avalia e compara 846 doentes com LMC tratados com uma das seguintes terapêuticas: imatinib 400mg por dia, nilotinib 400 mg por dia ou nilotinib 300mg duas vezes por dia. Foi verificado que aos 3 meses de tratamento, a falha em atingir uma resposta molecular precoce, definida como BCR-ABL \leq 10% (IS) aos 3 ou 6 meses, foi superior no grupo tratado com imatinib (33%), comparativamente com os doentes tratados com nilotinib (9 a 11%). [9]

No estudo ENEST-China – *Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials* – da autoria de Wang et al. (2015), compararam-se doentes na fase crónica da LMC, tratados primariamente com nilotinib ou imatinib. Verificou-se uma elevação estatisticamente significativa da taxa de resposta molecular *major* no grupo tratado com nilotinib, comparativamente com o grupo tratado com imatinib, aos 12 meses de tratamento: 52,2% *versus* 27,8%; $P < 0,001$. As taxas de RMM mantiveram-se superiores e a sua obtenção foi mais rápida no grupo tratado com nilotinib durante o *follow-up*. No entanto, a taxa de resposta citogenética completa foi semelhante (80%) em ambos os grupos, tal como a sobrevida livre de progressão (95,6%). [16]

O estudo DASISION – *DASatinib versus Imatinib Study In treatment Naive CML patients* – é um ensaio clínico randomizado de fase 3 que compara o tratamento com dasatinib ou imatinib em doentes com diagnóstico de LMC *de novo*. Os resultados de 24 meses de *follow-up* mínimo foram publicados por Kantarjian et al. (2012). Verificou-se que o dasatinib demonstra respostas mais rápidas e profundas que o imatinib, quando utilizado como primeira linha terapêutica, com uma taxa de obtenção de resposta molecular *major* foi de 64%, num intervalo de tempo médio de 15 meses, com o fármaco de segunda geração. A obtenção de resposta molecular completa foi de 17% no grupo tratado com dasatinib *versus* 8% no grupo tratado com imatinib. [17]

4.4. Resposta molecular completa e remissão livre de tratamento

É provável que a razão mais preponderante para procurar obter uma resposta molecular completa seja a probabilidade de conseguir uma remissão livre de tratamento. É controverso, se o facto de os transcritos de BCR-ABL serem indetetáveis, possa ser considerado uma cura. [5]

Este conceito inspirou vários ensaios clínicos acerca da suspensão do imatinib em doentes na fase crónica da leucemia mieloide crónica, que apresentavam uma resposta molecular completa de longa duração (maior de 2 anos na maioria dos estudos) – Tabela IV. Foi reconhecido que alguns doentes com LMC, com remissão molecular completa, podem mantê-la após a suspensão do imatinib. A possibilidade de suspensão de inibidores de segunda geração apresenta, ainda, dados limitados.

O estudo piloto de Rousselot et al. (2007), com um *follow-up* médio de 18 meses, verificou-se que 50% dos doentes sofreram perda de resposta após a cessação do tratamento com imatinib e que esta ocorreu nos primeiros 6 meses de descontinuação, com resposta favorável à reintrodução da terapêutica com o inibidor. Aos 18 meses de *follow-up*, 50% dos doentes mantiveram a remissão molecular. [18]

No primeiro grande estudo prospetivo não randomizado, Mahon et al. (2010),- *French STIM study* – que avaliou 100 doentes, com um *follow-up* médio de 17 meses, verificou-se que 39% dos indivíduos com RMC há mais de 2 anos, mantiveram-na após descontinuação do imatinib. Dos 42 doentes que recidivaram, 26 recuperaram a RMC e 16 mostraram diminuição dos níveis de BCR-ABL após reintrodução do TKI. [19]

No estudo coreano, conduzido por Goh et al. (2011), com um *follow-up* médio de 7 meses, 90% dos doentes mantiveram a RMC, sendo que 10% mantiveram apenas uma RMM. [20]

Matsuki et al. (2011), no seu estudo prospetivo – *Keio STIM study* – avaliaram a manutenção da RMC após cessação do imatinib em 40 doentes em RMC há 2 anos, e os fatores a esta associados. Houve perda de RMC em aproximadamente 45% dos doentes, os quais mantiveram sensibilidade ao retratamento com TKIs. [21]

Incentivados pelos estudos realizados acerca da descontinuação do imatinib, Rea et al. (2011), realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a possibilidade de cessação do tratamento com TKIs de segunda geração (nilotinib e dasatinib) em doentes com doença residual mínima indetetável. Verificou-se que 31,25% dos doentes perderam a RMC, nos primeiros 4 meses de *follow-up*, que recuperaram rapidamente após reintrodução dos inibidores de segunda geração. [22]

No estudo de Takahashi et al. (2012), 56% dos doentes manteve a RMC, e a recorrência molecular ocorreu em 44%, não tendo associada recorrência citogenética. À semelhança dos estudos supracitados, todos os doentes recuperaram a RM completa ou *major*, após reiniciação do TKI. [23]

Um ensaio clínico prospetivo, conduzido por Ross et al. (2013), demonstrou que cerca de 47,1% dos doentes com doença residual indetetável, tratados com imatinib, podem parar o tratamento, sem perda da resposta molecular. Foi, também, verificado, que doentes com remissão livre de tratamento podem ter DNA BCR-ABL detetável, vários anos após a suspensão do TKI. A maioria das recidivas ocorreu nos primeiros 4 meses após descontinuação, não ocorrendo recidivas após os 27 meses. Todos os pacientes com recorrência molecular da doença, mantiveram-se sensíveis ao tratamento com imatinib. [24]

Todos estes estudos sugerem que a descontinuação dos inibidores da tirosina quinase é possível em cerca de 40% dos doentes que apresentem resposta molecular completa há pelo menos dois anos. A maioria das recidivas ocorrem nos primeiro 6 meses após a descontinuação, sendo que a maior parte dos indivíduos mantém-se sensível ao tratamento com imatinib, conseguindo recuperar a resposta molecular e atingir novamente a RMC.

Assim, os resultados sugerem a suspensão do imatinib pode ser segura em doentes com resposta molecular profunda sustentada. No entanto, a definição de recidiva molecular foi diferente nos vários estudos, assim como o critério para reiniciar o tratamento, sendo necessária uma definição uniformizada.

Dada a natureza preliminar destes dados a ELN e a NCCN continuam a considerar os TKIs como uma terapêutica de duração indefinida, sendo que a suspensão é apenas permitida em ensaios clínicos. [1,3]

4.4.1. Fatores modificadores da duração da remissão livre de tratamento

As taxas e a rapidez da recidiva observada nos doentes que cessam a terapêutica com TKIs, sugere que o principal fator influenciador é o nível de doença residual na altura da descontinuação. A taxa de redução dos transcritos BCR-ABL declina com o tempo, pelo que doentes com resposta molecular profunda com maior duração, terão doença molecularmente inferior. [2]

Outros fatores que parecem estar associados a uma maior probabilidade de remissão livre de tratamento são a duração do tratamento com imatinib, o baixo score de Sokal, a duração da resposta molecular completa e o tratamento prévio com interferão- α . No entanto, os estudos não são consistentes.

No Keio STIM *study* não houve nenhum fator com associação significativa à manutenção da RMC, nomeadamente, o tratamento prévio com interferão- α , a duração do tratamento com imatinib e a duração da RMC. [21]

No French STIM *study* os únicos fatores relacionados com um baixo risco de recidiva foram o *score* de Sokal baixo e intermédio e uma duração do tratamento com imatinib superior a 5 anos. [19]

Takahashi et al. (2012), conduziram um estudo retrospectivo nível nacional, no Japão, identificando e avaliando os indivíduos que tinham cessado a terapêutica com imatinib há mais de 6 meses, com o objetivo de caracterizar o *outcome* e o perfil dos doentes em fase crónica da LMC, que podem descontinuar o imatinib. As características estatisticamente significativas, relacionadas com a recidiva aos 12 meses após descontinuação do imatinib, foram a dose e a duração do tratamento com imatinib; o tratamento prévio com interferão- α e a duração da resposta molecular completa antes da descontinuação. [23]

No estudo de Ross et al. (2013), a curta duração do tratamento prévio com interferão- α foi significativamente associada a um maior risco de recorrência da doença e a um atingimento mais lento da doença residual mínima indetetável. [24]

Em suma, a resposta molecular é heterogénea, e diferentes doentes podem ter diferentes níveis de doença residual, apesar de terem doença indetetável. A maioria dos doentes com resposta molecular completa, após descontinuação do imatinib, tem níveis de transcritos BCR-ABL positivos. No entanto, esta persistência não significa necessariamente recidiva. [2]

	Rousselot et al. [18]	Mahon et al. [19]	Goh et al. [20]	Matsuki et al. [21]	Rea et al. [22]	Takahashi et al. [23] Retrospectivo	Ross et al. [24]
N	12	100	20	40	25	43	40
Sexo M/F %	50/50	48/52	35/65		44/56	44/56	48/52
Idade média (anos)	70	63	44	54	58	57	58
Critério para cessação	> 2 anos RMC	> 2 anos RMC	> 2 anos RMC	> 2 anos RMC	> 2 anos RMC		> 2 anos RMC
Duração média do tratamento com TKI	45 meses (32-56)	50 meses (36-90)	91 meses (40-112)	98 meses (24-126)	79 meses (30-133); Para TKI 2ª geração: 35 meses (21-72)	45,2 meses (4,5-92,7)	70 meses
Definição de RMC	BCR-ABL indetectável	RM5 IS	MR 4.5	Q-PCR negativo e PCR qualitativo	BCR-ABL indetectável	<0.01% IS	MR 4.5 IS
IFN prévio	83%	51%	50%		35%	58%	53%
Score Sokal	Baixo 42%; Intermédio 42%; Alto 8%; Desconhecido 8%	Baixo 54%; Intermédio 35%; Alto 13%	Baixo 30%; Intermédio 30%; Alto 15%; Desconhecido 25%	Baixo 60%; Intermédio 25%; Alto 7,5%	Baixo 56%; Intermédio 24%; Alto 11%; Desconhecido 9%	Baixo 58%; Intermédio 35%; Alto 7%	Baixo 50%; Intermédio 40%; Alto 10%
Definição de recidiva molecular	RTQ-PCR positiva em 2 ocasiões	> MR5 em 2 ocasiões; aumento de um log	Perda de RMM em 2 medições consecutivas	Valor Q-PCR > 100 cópias	Perda de RMM em 1 ocasião	Reemergência BCR- ABL detectável	> MR4.5 em duas ocasiões ou perda RMM (> 0,1%) numa ocasião
Recidiva molecular % (N)	50% (6)	61% (61)	0%	45% (18)	31,25%	44%(19)	55% (22)
Indicação para reiniciar terapêutica	RTQ-PCR positiva em 2 ocasiões consecutivas	> MR5 em 2 ocasiões; aumento de um log	Perda de RMM em 2 medições consecutivas	Valor Q-PCR > 100 cópias	Perda de RMM		> MR4.5 em duas ocasiões ou perda RMM (> 0,1%) numa ocasião
Conclusão	Probabilidade de RMC estável: 50%	Probabilidade de RMC estável: 39% aos 36 meses	Probabilidade de RMC estável: 90% aos 7 meses	Probabilidade de manter cessação do fármaco: 55,4% aos 12 meses	RMM livre de tratamento: 69% aos 13 meses	Sobrevivência livre de recidiva: 47% aos 6 meses	Remissão livre de tratamento: 47% aos 24 meses
Outcome após reiniciar TKI	2 em 6 doentes reobtiveram RMC em 8 meses	56 de 61 indivíduos reobtiveram RMC	Nenhum recomençoou TKI	17 de 18 indivíduos reobtiveram RMC	Todos os indivíduos recuperaram RMC	17/19 reiniciaram TKI; 13/17 reobtiveram RMC; 4/17 RMM	16 de 19 reobtiveram RMC em 24 meses de follow-up

Tabela IV – Estudos prospetivos e retrospectivos acerca da cessação dos TKIs na LMC

N: número; M:masculino; F: feminino

5. CONCLUSÃO

O advento dos inibidores da tirosina quinase alteraram radicalmente o prognóstico dos doentes com leucemia mieloide crónica. Atualmente não existe nenhum esquema terapêutico padrão de primeira linha para o seu tratamento.

A obtenção de respostas moleculares profundas e precoces tem demonstrado ter valor prognóstico em diversos estudos, conduzindo à busca de esquemas terapêuticos que permitam, com segurança, o atingimento de uma resposta molecular óptima. O *early switch* é uma estratégia promissora para a obtenção de respostas moleculares profundas e a evicção de falência terapêutica.

Considerando o facto de que cerca de 40% dos doentes tratados com BCR-ABL indetetável por mais de dois anos, possam suspender a terapêutica com inibidores, sem sofrer recidiva molecular, a obtenção de respostas moleculares profundas tem-se tornado um assunto de importância clínica crescente. No presente, a cessação do tratamento com os inibidores da tirosina quinase BCR-ABL é permitida apenas em ensaios clínicos, embora algumas instituições já a realizem fora do âmbito destes.

A maioria dos doentes com remissão livre de tratamento apresenta níveis detetáveis de DNA BCR-ABL, sem progressão da doença. Mantem-se a questão se o objetivo final no tratamento dos doentes com leucemia mieloide crónica será a “cura clínica”, ou seja, ausência de recidiva, ou a “cura biológica”, ou seja, a ausência de células leucémicas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Chronic Myelogenous Leukemia Version 1.2015. Acedido em outubro de 2014; disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf
2. Mahon F-X, Etienne G. Deep molecular response in chronic myeloid leukemia: the new goal of therapy? Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2014;20(2):310–22.
3. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 2013;122(6):872.884.
4. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. The Lancet. 2015;385(9976):1447–59.
5. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2006;108(6):1809–20.
6. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Müller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). Blood. 2010;116(19):3758–65.
7. Noens L, Hensen M, Kucmin-Bemelmans I, Lofgren C, Gilloteau I, Vrijens B. Measurement of adherence to BCR-ABL inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: current situation and future challenges. Haematologica. 2014;99(3):437–47.
8. Etienne G, Dulucp S, Nicolini FE, Morisset S, Fort MP, Schmitt A et al. Achieving deeper molecular response is associated with a better clinical outcome in chronic myeloid leukemia patients on imatinib front-line therapy. Haematologica. 2013;99(3):458–64.
9. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, Guilhot F, Niederwieser D, Rosti G, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. Blood. 2014;123(9):1353–60.

10. Marin D, Hedgley C, Clark RE, Apperley J, Foroni L, Milojkovic D, et al. Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib. *Blood*. 2012;120(2):291–4.
11. Branford S, Yeung DT, Ross DM, Prime JA, Field CR, Altamura HK, et al. Early molecular response and female sex strongly predict stable undetectable BCR-ABL1, the criteria for imatinib discontinuation in patients with CML. *Blood*. 2013;121(19):3818–24.
12. Yeung DT, Osborn MP, White DL, Branford S, Braley J, Herschtal A, et al. TIDEL-II: first-line use of imatinib in CML with early switch to nilotinib for failure to achieve time-dependent molecular targets. *Blood*. 2015;125(6):915–23.
13. Deininger MW, Kopecky KJ, Radich JP, Kamel-Reid S, Stock W, Paietta E, et al. Inatinib 800mg daily induces deeper molecular responses than imatinib 400mg daily: results of SWOG S0325, an intergroup randomized PHASE II trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2014;164(2):223–32.
14. Simonsson B, Gedde-Dahl T, Markev rn B, Remes K, Stentoft J, Almqvist A, et al. Combination of pegylated IFN- 2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(12):3228–35.
15. Palandri F, Castagnetti F, Iacobucci I, Martinelli G, Amabile M, Gugliotta G, et al. The response to imatinib and interferon-  is more rapid than the response to imatinib alone: a retrospective analysis of 495 Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase. *Haematologica*. 2010;95(8):1415–9.
16. Wang J, Shen Z-X, Saglio G, Jin J, Huang H, Hu Y, et al. Phase 3 study of nilotinib vs imatinib in Chinese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTchina. *Blood*. 2015;125(18):2771–8.
17. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012;119(5):1123–9.

18. Rousselot P, Huguet F, Rea D, Legros L, Cayuela JM, Maarek O et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood*. 2007;109(1):58–60.
19. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1029–35.
20. Goh H Choi S-Y, Bang J-H, Kim S-H, Jang E-J, Kim D, et al. Discontinuation of Imatinib Therapy in Chronic Myeloid Leukemia Patients with Sustained Complete Molecular Response (CMR4.5). *ASH Annu Meet Abstr*. 2011;118(21):2763
21. Matsuki E, Ono Y, Sakurai M, Kunimoto H, Ishiwaza J, Shimizu T et al. Discontinuation of Imatinib in Patients with CML and Sustained Complete Molecular Response (CMR) for Over 2 Years in Japanese Population - An Interim Analysis of KEIO STIM Study. *ASH Annu Meet Abstr*. 2011;118(21):3765.
22. Rea D et al. Discontinuation of Dasatinib or Nilotinib in Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients (pts) with Stable Undetectable Bcr-Abl Transcripts: Results From the French CML Group (FILMC). *ASH Annu Meet Abstr*. 2011;118(21):604.
23. Takahashi N, Kyo T, Maeda Y, Takashi S, Usuki K, Kawaguchi T et al. Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2012;97(6):903–6.
24. Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarzer AP, Arthur C, Yeung DT et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood*. 2013;122(4):515–22.

AGRADECIMENTOS

Um agradecimento sincero à minha orientadora, Dr.^a Luciana Pinho, por toda a disponibilidade, orientação e compreensão. Pretendo, deste modo, expressar a gratidão por me ter fornecido o engenho e arte, necessários para a busca da excelência.

À minha família, por todo o seu apoio, por ser o meu pilar em todos os momentos difíceis, independentemente de todos os aspectos.

Ao meu noivo, pela partilha e pela paciência que me dispensou e por ser o meu equilíbrio.